

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-100442

(43) 公開日 平成6年(1994)4月12日

(51) Int.Cl.⁵
A 61 K 31/195

識別記号 AAA
9283-4C
AAE 9283-4C

府内整理番号

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1(全5頁)

(21) 出願番号 特願平4-248247

(22) 出願日 平成4年(1992)9月17日

(71) 出願人 000001904

サントリー株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号

(72) 発明者 藤居 瓦

大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号

サントリー株式会社生物医学研究所内

(72) 発明者 謙訪 芳秀

大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号

サントリー株式会社生物医学研究所内

(72) 発明者 永井 元

大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号

サントリー株式会社生物医学研究所内

(74) 代理人 弁理士 潟浅 恭三 (外6名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗ストレス剤

(57) 【要約】

【構成】 L-テアニンを有効成分とする抗ストレス剤。

【効果】 安全性の高い有効成分を含んでいるから、使用上の特別な制限はなく、そのため嗜好飲料的性格を持たせて、ストレスの予防および/または軽減のために常用することが可能である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】L-テアミンを有効成分とする抗ストレス剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、L-テアミンを有効成分とする抗ストレス剤に関する。さらに詳しくは、ストレスによって生じる精神的及び身体的疾患を予防または軽減する薬剤に関する。

【0002】

【従来技術】高度でしかも複雑に入り組み、24時間休むことなく活動する現代社会では、人は様々なタイプの物理・化学的、心理的、社会的ストレスに曝されている。特に、複雑な人間関係の中で生きている現代人にとって、ストレスを構成するものとしては心理的な要因が大きい。

【0003】心理的ストレスとそれが引き起こす様々な症状については、種々の研究が行われており、例えば、心理的ストレスが大脳で感知されると、広範な脳部位でノルアドレナリンの放出が亢進し、それが引き金となって不安や緊張といった精神症状を引き起こすと報告されている（田中正敏：代謝、Vol. 26, p122-131, 1989）。

【0004】また、これらのメカニズムとして、視床下部から副腎皮質刺激ホルモン放出因子（CRF）が放出され、それに呼応して下垂体から副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の分泌が増加し、ACTHは副腎皮質のコルチコイドを分泌することにより、生体防御機構が働くことが報告されている（Brandenberger, G. et al: Bio. I. Physiol. Vol. 10, p239-252, 1980）。

【0005】一方、視床下部は自律神経の中権でもあるから、交感神経が刺激されてノルアドレナリンが分泌される。交感神経は副腎皮質にも分布しており、その刺激により、アドレナリンが血中に放出され、これらのカテコールアミンの作用により、心拍数や血圧の上昇、顔面の紅潮などの身体的变化が出現すると考えられている（Dimsdale, JE., Moss, J.: J. Am. Med. Assoc. Vol. 243, p340-342, 1980）。

【0006】ストレスが強力であったり、長期間続いたら、全身の諸臓器に影響を及ぼし、その結果重篤な心身症、すなわち、消化性潰瘍、虚血性心疾患、脳血管障害、高血圧、抗脂血症などを引き起こすこともある。

【0007】現在、ストレスの軽減をはかったり、疾患の予防のために使用されている薬は、主にベンゾジアゼピン系の抗不安薬と睡眠薬である。これらは比較的安全性の高い薬であるが、習慣性や副作用を併せ持つことから、日常生活における一時的なストレスに対して、頻繁に服用するのは好ましくない。また、連用後その使用を中断すると反跳現象が起り、かえって症状が悪化する場合さえあり、理想的な抗ストレス剤とは言い難い。

2
【0008】

【発明が解決しようとする課題】このように、現代社会におけるストレス負荷の増大とストレスの与える精神衛生上ののみならず、生体に及ぼす深刻な影響を考慮すると、真に有効で安全な抗ストレス剤の開発が望まれてきた。特に予防的見地からは、食品や嗜好品に活用できる抗ストレス性素材の開発が望まれてきた。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、このような抗ストレス作用を有する物質を、ラットにアドレナリンのβ-受容体のアゴニストであるイソプロテレノールを投与した時の心拍数上昇に対する抑制効果を指標に、鋭意スクリーニングを行い、L-テアミンが、イソプロテレノールによって誘起される心拍数上昇を著しく抑制することを見出した。

【0010】本発明者らは、さらに、このL-テアミンが、ヒトの計算作業ストレス負荷時における心拍数の増加および血圧の上昇を抑えることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明はL-テアミンを有効成分として含有し、ストレスの軽減や心身症の予防、治療を目的とする抗ストレス剤を提供するものである。

【0011】本発明に使用するL-テアミン (L-Glutamic acid-γ-monoethylamide) は、茶の葉に含まれているグルタミン酸誘導体で、旨味の主成分である。その含有量は、他のアミノ酸よりも高く、玉露（上）で246.6 mg%，玉露（並）で200.7 mg%，煎茶（上）で149.6 mg%，煎茶（並）で65.2 mg%と報告されている（茶研報 No. 40, 65, 1973）。また、呈味を用途とする食品添加物として使用されており、その添加量には制限がない。

【0012】L-テアミンの薬理作用としては、マウスを用いた実験において、カフェインによって誘発されるけいれん死や運動量の増加に対して拮抗することが報告されており（Chem. Pharm. Bull. Vol. 19, p1257-1261, 1971, 薬学雑誌, Vol. 95, p892-895, 1975）、L-テアミンは茶の葉に含まれているカフェインの作用を緩和するものと考えられているが、L-テアミンがストレスを軽減するとの報告はない。

【0013】本発明の抗ストレス剤の有効成分であるL-テアミンは、そのまま使用してもよいが、好ましくは薬学的に許容されうる塩、たとえば塩酸塩の形で、賦形剤、担体等の薬品及び食品分野で慣用の補助成分、たとえば乳糖、ショ糖、液糖、蜂蜜、ステアリン酸マグネシウム、オキシプロビルセルロース、各種ビタミン類、クエン酸、リンゴ酸、香料、無機塩などとともに、カプセル剤、錠剤、粉末剤、顆粒剤、ドリンク剤、注射剤、点滴剤等に製剤することができる。更に、アルコール飲料やミネラルウォーターに用時添加する易溶性製剤としてもよい。

50 【0014】ドリンク剤の場合、必要に応じ、他の生理

3

活性成分、ミネラル、ビタミン、ホルモン、栄養成分、香味剤等を混合することにより、嗜好飲料的性格を持たせることも可能である。

【0015】L-テアミンは、マウスを用いた急性毒性試験において、2 g/kg 経口投与で死亡例はなく、一般症状及び体重等に異常は認められず、非常に弱毒または無害の物質である。

【0016】本発明のL-テアミンをストレスの予防または軽減剤として用いるには、後述の実施例で、ヒトに計算作業ストレスを負荷した時にL-テアミンが示した心拍数及び血圧の上昇抑制効果から判断して、L-テアミンとして3 mg/kg以上を投与すれば充分な効果を得ることができる。L-テアミンの投与量に特に上限は存在しないが、L-テアミンの特有の風味と経済性を考慮すれば一般に300 mg/kg程度を越えないことが好ましい。従って、本発明の抗ストレス剤がその効果を充分に発揮するためには、L-テアミンを1回服用当り0.2～2.0 g（より好ましくは0.2～2 g）含有することが好ましい。

【0017】本発明のL-テアミンを抗ストレス剤として用いるには、ストレス負荷が予想される時、またはストレス負荷時に服用して、ストレスの予防または軽減を計る他、常用により、ストレスを予防または軽減することができる。

【0018】本発明に用いるL-テアミンは、後述の実施例から明らかのように、ラットにアドレナリンの β -受容体のアゴニストであるイソプロテノールを投与した時の心拍数上昇を抑制する。また、本発明のドリンク剤は、後述の評価例に示すように、計算作業ストレス負荷による血圧および心拍数の上昇を抑制する。

【0019】L-テアミンの抗ストレス効果の作用機序は未だ明かではないが、後述の実施例および評価例の結果が示すように、アドレナリンの β -受容体のアゴニストであるイソプロテノールの心拍数上昇作用に拮抗したことや、ストレスの負荷によって生じた交感神経緊張状態（心拍数及び血圧の上昇）を緩和したことから、L-テアミンは、ストレスによって遊離が亢進されるカテ*

イソプロテノールによる心拍数上昇に対するL-テアミンの影響

群	L-テアミン	イソプロテノール	心拍数／分	標準誤差
1	—	—	434.0	±18.0
2	—	0.5 mg/kg i.p.	504.0	±24.4 ¹⁾
3	2 g/kg p.o.	0.5 mg/kg i.p.	456.0	±44.6 ²⁾

N=6 — : 投与せず

¹⁾ : 群1（対照群）に比べて有意差あり (P<0.05)

²⁾ : 群2（比較群）に比べて有意差あり (P<0.05)

*コールアミンの作用に対して拮抗するためと考えられる。

【0020】

【実施例】次に実施例によって本発明をさらに説明するが、本発明の範囲はこれらのみに限定されるものではない。

【0021】実施例1. イソプロテノールの心拍数上昇作用に対する抑制効果

試験動物は、7週齢のウイスター系雄性ラット（体重300～320g）を日本クレア（株）より購入し、1週間の予備飼育の後、実験に用いた。飼育条件は、室温23±2°C、湿度55±5%、換気回数12～15回/時間（オールフレッシュエア方式）、照明時間（12時間/日、午前7時点灯、午後7時消灯）に設定された飼育室でボリソベンテンケージ（日本チャールズリバー（株））製、292×440×200mmに3匹ずつ飼育とした。飼料は固形飼料CE-2（日本クレア（株）製）を用い、飲料水は自由に摂取させた。

【0022】イソプロテノールは生理食塩水に溶解し、投与量が0.5mg/kgになるように調製した。また、L-テアミンは投与量が2 g/kgになるように生理食塩水に溶解して試験に供した。

【0023】ラットは1群6匹とし、規定量のL-テアミンをラットに経口投与し、30分後にイソプロテノールを腹腔内投与した。イソプロテノール投与10分後にラット尾動脈圧・脈拍測定装置（夏目製作所（株）製）を用いて尾を50°Cで3分間加温後、心拍数を測定した。実験結果は平均値±標準誤差で表示し、有意差検定にはStudentのt-検定を用いた。

【0024】結果は表1に示すように、イソプロテノール投与により心拍数は有意に上昇し（有意差5%以下）、L-テアミンは、2 g/kg投与でイソプロテノールによる心拍数の上昇を著しく抑制した（有意差5%以下）。

【0025】

【表1】

【0026】実施例2. カプセル剤の製造

5

a. 処方 (1カプセルあたり)

L-テアミン	200 mg
乳糖	198 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
	400 mg

b. 製法

処方に従ってL-テアミンと乳糖を混合し、打錠後粉碎したものに処方量のステアリン酸マグネシウムを混合した。混合物を400 mgづつ2号カプセルに充填して、1カプセル中に200 mgのL-テアミンを含有するカプセル剤を製造した。

【0027】実施例3. 粉剤の製造

a. 処方 (1剤あたり)

L-テアミン	200 mg
乳糖	795 mg
オキシプロビルセルロース	5 mg
	1000 mg

b. 製法

処方に従ってL-テアミン、乳糖およびオキシプロビルセルロースを混合し、少量の水を加えて練合機で練合後、整粒し、乾燥して再び整粒、篩分して1000mgづつ分包して、1剤あたり200 mgのL-テアミンを含有する粉剤を製造した。

【0028】実施例4. ドリンク剤の製造

a. 処方

L-テアミン	20 g
D L-酒石酸ナトリウム	0.1 g
コハク酸	9 mg
液糖	800 g
クエン酸	12 g
ビタミンC	10 g
香料	15 ml
塩化カリウム	1 g
硫酸マグネシウム	0.5 g

b. 製法

処方に従って上記の成分を蒸留水8lに溶解し、蒸留水を加えて全量10lとした後、0.22μmの除菌フィルターを通過させ、100mlづつ褐色びんに無菌充填して、1剤あたり200 mgのL-テアミンを含有するドリンク剤を製造した。

【0029】評価例. 計算作業ストレス負荷による血圧

及び心拍数の上昇に対するドリンク剤の効果

健常人（男性6名、年齢28～35才）をパネルとし、実施例4で製造したドリンク剤および実施例4においてL-テアミンに代えて同量のL-グルタミン酸を加えて製造したプラセボドリンク剤を用いた。

【0030】被験者を測定環境に慣らせるために10分間安静にさせた後、ドリンク剤100mlを服用させた。さらに15分間の安静の後、VDT(Visual Display Terminal)を用いた計算作業ストレスを10分間負荷した。ストレス負荷は、二桁のたし算をディスプレー画面当たり20問表示し、これを40秒間できるだけ早くやるよう指示した。画面は40秒で次の画面に変わり、もし全問できなければ被験者は不達成感を味わうことになる。計算作業終了後、再び10分間安静にさせて試験終了とした。その間血圧及び心拍数を連続的に測定した。試験はサンプル投与の順序効果を考慮してブラインドで行い、同一時間帯に日を変えて実施した。実験結果は、安静時の血圧及び心拍数をそれぞれ100とした時の割合で表示し、有意差検定にはpaired t-testを用いた。

【0031】結果を図1および図2に示すが、本発明のドリンク剤は、計算作業負荷開始時の心拍数の上昇を著明に抑制した（図1）。また、計算作業終了直後の拡張期血圧も対照に比べてL-テアミン摂取群で低値を示した（図2）。

【0032】

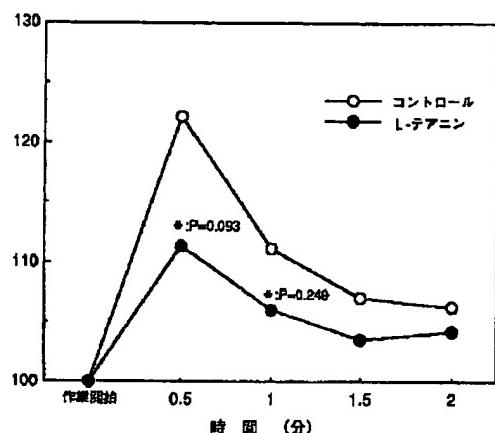
【発明の効果】本発明の抗ストレス剤は、天然植物源由来のL-テアミンを有効成分とするから安全性に優れ、使用に際して特別な制限がない。そのため、例えばドリンク剤としてストレスを予防および／または軽減するために、日常的に用いることが可能である。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は評価例において、計算作業開始時（0～2分後）の心拍数に及ぼすL-テアミンの効果を示すグラフである。

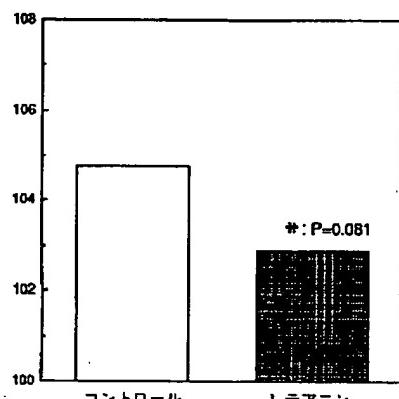
【図2】図2は評価例において、計算作業開始時（0～2分後）の拡張期血圧に及ぼすL-テアミンの効果を示すグラフである。

【図1】



計算作業開始時の心拍数に及ぼすL-テアニンの効果
(安静時心拍数を100とする)

【図2】



計算作業直後(0~2分後)の拡張期血圧に及ぼすL-テアニンの効果
(安静時血圧を100とする)

フロントページの続き

(72)発明者 乾 隆子

大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号
サントリー株式会社生物医学研究所内